



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 35 574 A 1**

⑰ Aktenzeichen: 197 35 574.9
⑱ Anmeldetag: 9. 8. 97
⑲ Offenlegungstag: 11. 2. 99

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 C 49/17
C 07 C 49/175
C 07 C 49/245
C 07 C 49/255
C 07 C 45/29
C 07 D 493/04
// C07F 7/18, C07D
407/12

DE 197 35 574 A 1

⑦ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

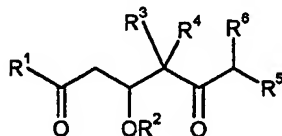
⑧ Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

④ Neue [C1(Carboxy)-C6]-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten

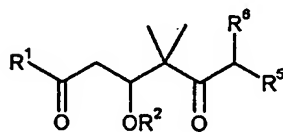
⑤ Die Erfindung betrifft neue (C1-(Carboxy)-D6)-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten, so die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

worin R¹ Wasserstoff, OH, OR⁷, wobei
R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet,
R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine
-(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 6,
R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl
bedeuten.



(I)

worin R¹ Wasserstoff, OH, oder OR⁷, wobei
R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet,
R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine
-(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 6,
R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl
bedeuten, sowie Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

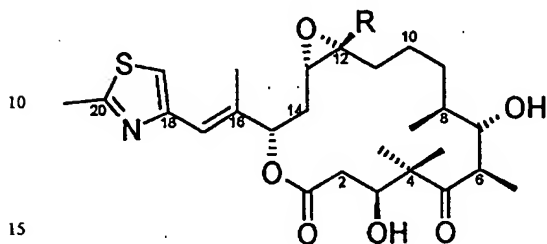
DE 197 35 574 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt neue [C-1(Carboxy)-C-6]-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten.

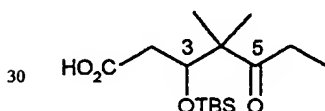
Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung von Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



R = H, CH₃

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673 beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumormolnien sowie ihre physikalischen Eigenschaften erscheint diese Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels besonders interessant.

In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 wird die Synthese eines (C1–C6)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten verwendet werden kann,



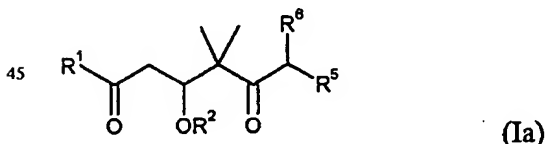
von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Browns Reagenz Allylisopinocampheylboran (+)-Ipc₂B(allyl) gesteuert.

Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindung (Ia) ohne Verwendung von chiralen Auxiliaren aus dem in großen Mengen verfügbaren Pantolacton hergestellt werden kann.

Somit betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



worin R¹ Wasserstoff, OH, OR⁷

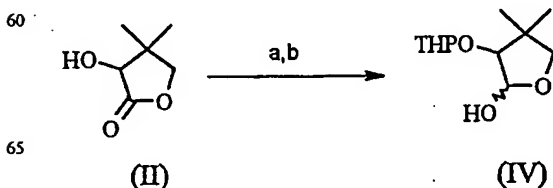
R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet,

R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl

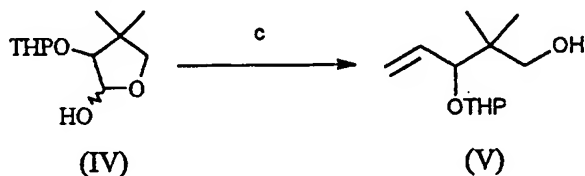
bedeuten und die Konfiguration am C3 (R), (S) oder ein Gemisch aus beiden sein kann, je nachdem welches Pantolacton oder Pantolacton-Gemisch für das Verfahren eingesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Schritt 1



die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (II) unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluolsul-

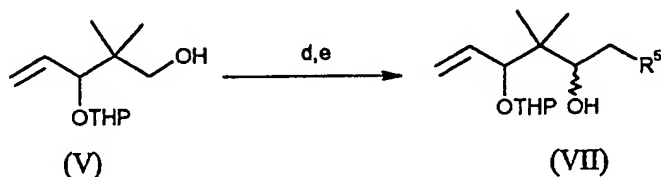
fonssäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (III) oder mit einem entsprechenden Reagenz in eine andere geeignete Schutzgruppe R^2 überführt und das Lacton bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid (b) zum Lactol (IV) reduziert wird,

in einem Schritt 2



das Lactol (IV) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) geöffnet und gleichzeitig Wasser eliminiert wird zur offenkettigen Verbindung (V),

in einem Schritt 3



der primäre Alkohol mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Dichlormethan (d) zum Aldehyd (VI) oxidiert wird und der Aldehyd (VI) mit einer Organometallverbindung der Formel

$R^5\text{CH}_2\text{Y}$ (e)

worin Y Lithium oder MgX ,

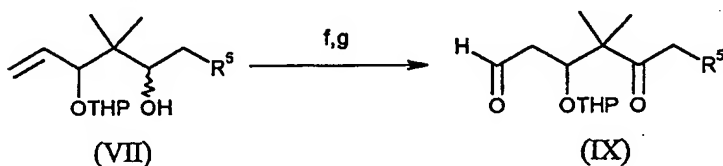
X Chlor, Brom oder Iod sein kann, und

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl oder C_7 - C_{20} -Aralkyl bedeutet,

umgesetzt wird, und

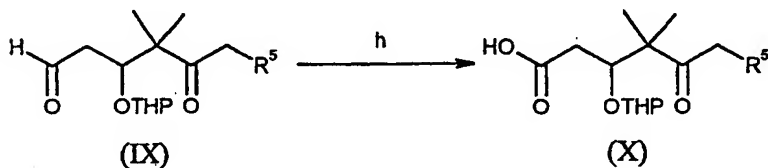
entweder

in einem Schritt 4



der geschützte Allylalkohol einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen unterworfen wird und beide Hydroxygruppen mit N-Methylmorpholino-N-Oxid/Tetrapropylanionumperruthenat oxidiert werden, und

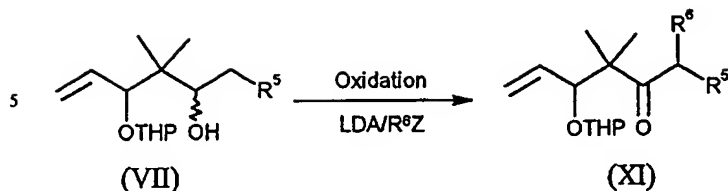
in einem Schritt 5



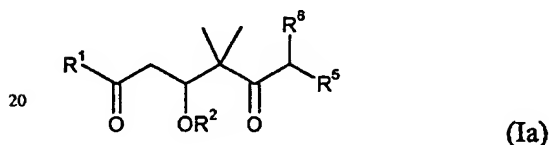
der gegebenenfalls aus Schritt 4 erhaltene Aldehyd noch zur Säure (X) oxidiert wird und gegebenenfalls die Säure verestert wird,

oder

in einem Schritt 4a

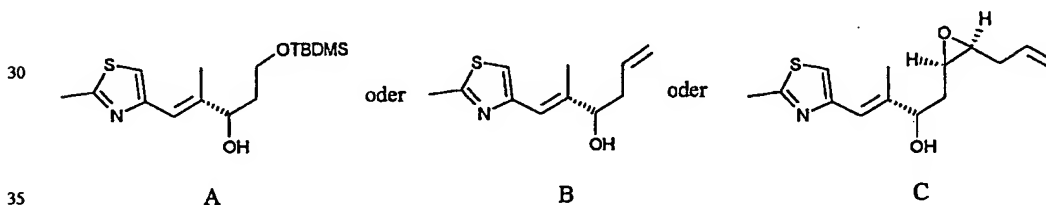


- 10 zuerst die Hydroxyfunktion oxidiert wird, dann mit Lithiumdiisopropylamid/R⁶Z wobei R⁶ C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und Z eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, alkyliert wird, und dann wie in Schritt 4 die Hydroborierung (f) und die Oxidation (g) durchgeführt wird zum Aldehyd und gegebenenfalls der erhaltene Aldehyd (IXa) wie in Schritt 5 beschrieben oxidiert wird, und die Verbindungen der
- 15 Formel (Ia)



erhalten werden, die gegebenenfalls verestert werden können.

- 25 Als Alkoholeile im Ester sind neben den oben erwähnten Estern auch zum Beispiel die Verbindungen der Formeln A, B oder C



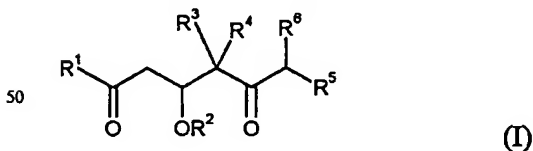
von Schinzer et al., Nicolaou et al. und Danishefsky et al. geeignet, die als Baustein für die Epothilonsynthese verwendet werden können und über die Hydroxygruppe mit der Carbonsäure der Formel Ia verestert werden können.

- 40 Eine geeignete Abgangsgruppe Z kann ein Halogenatom, p-Toluolsulfonat, oder die Gruppe -OSO₂B sein, wobei B für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl steht.

Ein Halogenatom kann Fluor, Chlor, Brom oder Iod sein, wobei Brom und Iod als gute Abgangsgruppen bevorzugt werden.

Unter C₁-C₄-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluoriierte Alkylreste wie zum Beispiel CF₃, C₂F₅, C₃F₇, C₄F₉ zu verstehen.

- 45 Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin R¹ Wasserstoff, OH, OR⁷ wobei

- 55 R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet, R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine (CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 6, R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
- 60 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl bedeuten wobei nicht R¹ = OH sein darf, wenn R² = tert-Butyldimethylsilyl, R³ = R⁴ = Methyl, R⁵ = Methyl und R⁶ = Wasserstoff sind,

und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten.

Der Disclaimer schließt die bereits von Nicolaou et al. beschriebene Struktur aus.

- 65 Als Alkylgruppen R³, R⁴, R⁵, und R⁶ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Als Alkylgruppen R⁷ sind geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie

beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die geeignete Schutzgruppe R^2 kann zum Beispiel ein Ether oder Acylrest sein. Als Ether- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Etherreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Tri-isopropyl- oder Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilylrest. Als Acylreste kommen z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl, eine durch z. B. Amino- und/oder Hydroxygruppen substituierte Alkanoylgruppe oder auch die Benzyl- und p-Nitobenzylgruppen in Frage.

Als Arylrest R^5 , R^6 und R^7 kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste wie z. B. Phenyl, Naphtyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl-, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, die mehrfach substituiert sein können durch Halogen, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$, $-OH$, Alkyl, C_1 - C_{20} -Acyl, C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 können im Ring bis 14 C-Atome enthalten, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Bevorzugte Aralkylreste sind z. B. Benzyl, Phenylethyl, Naphtylmethyl bzw. Naphtylethyl. Die Ringe können mehrfach substituiert sein durch Halogen, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, Alkyl, C_1 - C_{20} -Acyl, C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen. Als Epothilonderivate sind alle offenkettigen cyclischen, makroliden oder auch nicht makroliden, zusätzlich substituierten oder nicht substituierten Strukturen zu verstehen, die sich von Epothilon ableiten lassen.

In zu den Beispielen 8-8e analoger Weise sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R^3 , R^4 in der Bedeutung von gemeinsam einer $(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 2$ bis 6, darstellbar.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan 25

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,13$ (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 2

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf $-70^\circ C$, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei $-70^\circ C$. Man läßt auf $-20^\circ C$ erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR ($CHCl_3$): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm^{-1} .

Beispiel 3

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol 50

Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei $-60^\circ C$ mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf $0^\circ C$. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$), unpolares Isomer: $\delta = 0,78$ (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$), polares Isomer: $\delta = 0,83$ (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 4

(3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-en

- Die Lösung von 2,8 ml Oxalylchlorid in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C , versetzt mit 4,6 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 14,3 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man isoliert nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 5

(3S,5RS)-4,4-Dimethyl-5-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-en

- Die Lösung von 6,1 g (max. 23,3 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindung in 68 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 11,67 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomers sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomers jeweils als farbloses Öl.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) unpolares Isomer: $\delta = 0,79$ (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23–1,62 (6H), 1,62–1,88 (2H), 3,41–3,58 (2H), 3,88–4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) polares Isomer: $\delta = 0,78$ (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (1H), 1,47–1,85 (7H), 3,39–3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

Beispiel 6

Beispiel 7b

(3S,5S)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol und/oder (3S,5R)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol

- Die Lösung von 1,67 g (6,89 mmol) bzw. 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 5 dargestellten polaren bzw. unpolaren Alkohols in 83 ml bzw. 79 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,2 ml bzw. mit 12,6 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,5 ml bzw. mit 15,7 ml einer 5%-igen Natronlauge sowie 8,3 ml bzw. 7,8 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindungen jeweils als farbloses Öl.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) polares Isomer: $\delta = 0,78$ (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36–1,64 (6H), 1,64–1,94 (4H), 3,41–3,55 (2H), 3,60–3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Beispiel 7

Beispiel 7a (3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptanal

- Die Lösung von 100 mg (0,38 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindungen in 6,2 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 66,7 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 6,7 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat.

Beispiel 8

(S)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure

- 420 mg (3,75 mmol) Kaliumtert.butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man addiert 16 μl Wasser und läßt 5 Minuten nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) 8a in 5 ml Diethylether addiert. Man läßt 3 Stunden nachrühren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01$ (6H), 0,90 (9H), 1,30–2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,45 (1H)

ppm.

Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 4 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 5 mit einer Grignardverbindung, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkohols analog zu Beispiel 7 in eine Verbindung gemäß Anspruch 1 überführt werden, beispielsweise in (s)-3-[1-[1-Oxopropyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure. 5

Analog können folgende Verbindungen erhalten werden:

10

15

20

25

30

35

40



















45

50


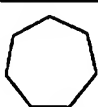
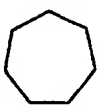


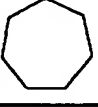
55

60

65

	CR^3R^4	R^5	R^6
5		Methyl	Wasserstoff, Methyl
		Ethyl	Wasserstoff, Methyl
10		Propyl	Wasserstoff, Methyl
		Butyl	Wasserstoff, Methyl
15		Phenyl	Wasserstoff, Methyl
		Ethyl	Wasserstoff, Methyl
20		Propyl	Wasserstoff, Methyl
		Butyl	Wasserstoff, Methyl
25		Phenyl	Wasserstoff, Methyl
		Methyl	Wasserstoff, Methyl
30		Ethyl	Wasserstoff, Methyl
35		Propyl	Wasserstoff, Methyl
40		Butyl	Wasserstoff, Methyl
45		Phenyl	Wasserstoff, Methyl
		Methyl	Wasserstoff, Methyl
50		Ethyl	Wasserstoff, Methyl
55		Propyl	Wasserstoff, Methyl
60		Butyl	Wasserstoff, Methyl

65

CR ³ R ⁴	R ⁵	R ⁶	
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl	5
	Methyl	Wasserstoff, Methyl	10
	Ethyl	Wasserstoff, Methyl	15
	Propyl	Wasserstoff, Methyl	20
	Butyl	Wasserstoff, Methyl	25
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl	30

Beispiel 8a

[1R-[1 α (3S*),2 β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propanoat

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 8b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,89 (9H), 1,24–1,97 (19H), 2,15–2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09–7,27 (5H) ppm.

Beispiel 8b

[1R-[1a(R*),2b]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und [1R-[1a(S*),2b]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei –78°C eine Lösung von 11,2 g (1R-trans)-2-Phenylcyclohexyl acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und läßt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 8c dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man läßt 1,5 Stunden bei –78°C nachrühren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78–3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15–7,30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68–3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18–7,30 m (5H) ppm.

Beispiel 8c

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

- 8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulf-
 5 oxid. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 8d darge-
 stellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzu-
 getropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogen-
 10 carbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlor-
 idlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel
 mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,70$ s (1H), 3,83 s (2H), 2,20–2,30 m (2H), 1,85–2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

Beispiel 8d

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

- Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine
 Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 8c dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gege-
 20 ben. Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert. Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml
 Tetrahydrofuran. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte waßrige
 Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natrium-
 chloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das
 25 erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt.
 Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,04$ (6H), 0,90 (9H), 1,70–2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

Beispiel 8e

1,1-Cyclobutandimethanol

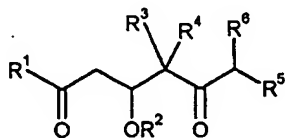
- Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofu-
 ran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man läßt eine Stunde bei
 0 $^{\circ}\text{C}$ nachrühren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrock-
 35 net und im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Fol-
 gestufe in Beispiel 8d eingesetzt.

Analoge Beispiele zu 8–8e

- Setzt man in die Reaktionssequenz anstelle von 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester die homologen Cyclopro-
 40 pyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylderivate ein und setzt diese weiter mit den betreffenden Grignard-
 Reagenzien um, werden die Derivate der Tabelle nach Beispiel 8 erhalten.

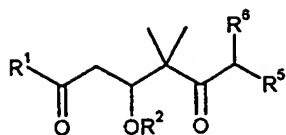
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

- 55 worin R^1 Wasserstoff, OH, oder OR^7 , wobei
 R^7 C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl oder C_7 - C_{10} -Aralkyl, bedeutet,
 R^2 Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_7 - C_{10} -Aralkyl oder gemeinsam eine -
 $(\text{CH}_2)_m$ -Gruppe mit $m = 2$ bis 6,
 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl oder C_7 - C_{20} -Aralkyl und
 60 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl oder C_7 - C_{20} -Aralkyl bedeuten,
 wobei nicht $\text{R}^1 = \text{OH}$ sein darf, wenn $\text{R}^2 = \text{tert. Butyldimethylsilyl}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Methyl}$, $\text{R}^5 = \text{Methyl}$ und $\text{R}^6 = \text{Was-}$
 serstoff sind.
 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin R^1 Wasserstoff, OH, OR⁷, wobei

R^7 C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet,

R^2 Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

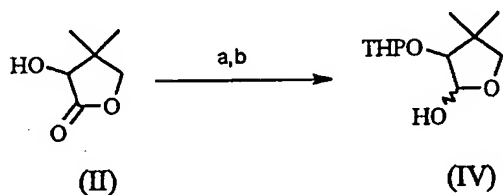
R^3 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und

R^6 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl

bedeuten und die Konfiguration am C3 (R),(S) oder ein Gemisch aus beiden sein kann, je nachdem, welches Pantolacton oder Pantolacton-Gemisch für das Verfahren eingesetzt wird,

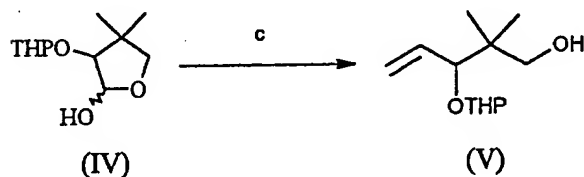
dadurch gekennzeichnet, daß

in einem Schritt 1



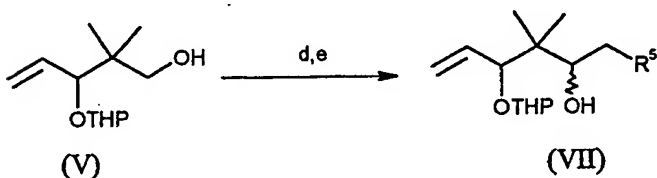
die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (II) unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (III) oder mit einem entsprechenden Reagenz in eine andere geeignete Schutzgruppe R überführt und das Lacton bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid (b) zum Lactol (IV) reduziert wird,

in einem Schritt 2



das Lactol (IV) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) geöffnet und gleichzeitig Wasser eliminiert wird zur offenkettigen Verbindung (V), und

in einem Schritt 3



der primäre Alkohol mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Dichlormethan (d) zum Aldehyd (VI) oxidiert wird und der Aldehyd (VI) mit einer Organometallverbindung der Formel

R^5CH_2Y (e)

worin Y Lithium oder MgX,

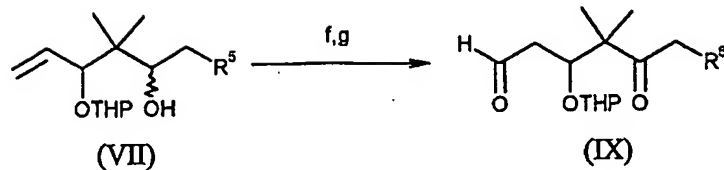
X Chlor, Brom oder Iod sein kann, und

R^5 die oben genannte Bedeutung hat,

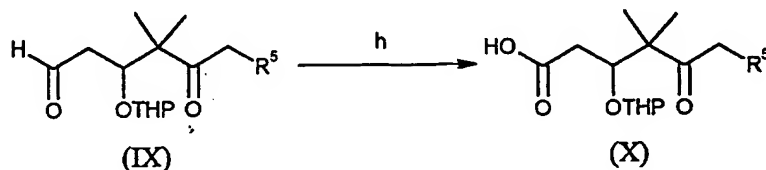
umgesetzt wird, und

entweder

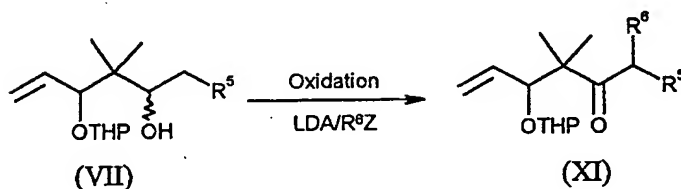
in einem Schritt 4



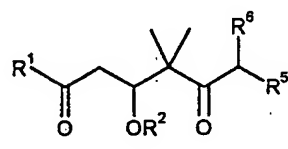
10 der geschützte Allylalkohol einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen unterworfen wird und beide Hydroxygruppen mit N-Methylmorpholino-N-Oxid/Tetrapropylammoniumper Ruthenat oxidiert werden, und in einem Schritt 5



20 der gegebenenfalls aus Schritt 4 erhaltene Aldehyd noch zur Säure (X) oxidiert wird und gegebenenfalls die Säure verestert wird,
oder
in einem Schritt 4a



35 zuerst die Hydroxyfunktion oxidiert wird, dann mit Lithiumdiisopropylamid/R⁶Z wobei R⁶ C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und Z eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, alkyliert wird, und dann wie in Schritt 4 die Hydroborierung (f) und die Oxidation (g) durchgeführt wird zum Aldehyd und gegebenenfalls der erhaltene Aldehyd (IXa) wie in Schritt 5 beschrieben oxidiert wird, und die Verbindungen der Formel (Ia)



erhalten werden, die gegebenenfalls verestert werden können.

3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.